

疫学・データベース作成 プロジェクト

研究分担者 西脇祐司 東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野 教授

研究要旨：

難病疫学班が作成した調査マニュアルにしたがって、難治性炎症性腸管障害希少疾患（クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェット病）の全国疫学調査・一次調査を実施した。調査診療科を内科、外科、小児科、小児外科の 4 科とし、層化無作為抽出した全国 2979 病院を調査対象施設とし、2017 年 1 年間に受診した患者数を調査した。2017 年 12 月に郵送調査を開始、その後未回答施設に対する電話督促を実施した後、2018 年 8 月に終了・集計した。全調査対象施設のうち 2029 施設（回答率 68.1%）から回答があった。推計された全国有病者数はクローンカイト・カナダ症候群で 473 人(95%信頼区間(以下 95%CI):357-589)、うち男性 248 人(95%CI:210-285)、非特異性多発性小腸潰瘍症で 388 人(95%CI:289-486)、うち男性 188 人(95%CI:128-248)、腸管型ベーチェット病で 3139 人(95%CI:2749-3529)、うち男性 1514 人(95%CI:1293-1735)であった。また、「炎症性腸疾患に対する新規薬剤を対象としたレジストリ研究」の研究計画を検討した。

共同研究者

村上義孝(東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野)

大庭真梨(東邦大学医学部社会医学講座医療統計学分野)

朝倉敬子(東邦大学医学部社会医学講座衛生学分野)

大藤さとこ(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

福島若葉(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

松岡克善(東邦大学医療センター佐倉病院消化器内科)

3. 危険因子探索

4. データベース(レジストリー)の検討

B. 研究方法

・上記目的 1 については、クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェット病についての全国疫学調査を実施した。本調査の計画・実施に際しては、難病疫学班が作成した調査マニュアル「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 3 版」の中の一次調査の方法に準拠した。本調査研究を遂行するにあたっては、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(研究代表者：鈴木康夫(東邦大学医療センター佐倉病院内科))(以下、臨床班)の班員の強力のもと調査を実施した。調査対象機関は全国の病院とし、内科、外科、小児科、小児外科の 4 科に分けて調査した。調査対象期間は、2017 年 1 月 1

A. 研究目的

この疫学・データベース作成プロジェクトグループとしては、以下の 4 つの目的を掲げている。

1. 有病数の把握
2. 臨床像の把握

日～12月31日（過去1年間）初診・再診を問わず受診した患者について尋ねた。調査項目は各疾患の患者の有無、有りの場合に患者数と男性患者数であった。診療科ごとに、病床規模を層とした層化無作為抽出を行った結果、内科1050、外科946、小児科766、小児外科217の病院が調査対象となった。各疾患の診断基準については臨床班作成の診断基準の記載された論文を用い、資料として各調査施設に送付した。無作為抽出した各層の報告患者数に、病院数を分母とした回答割合の逆数をかけて患者数を推計した。推計された各層の患者数をもとに、全層・全診療科の和をとることで全国の患者数を算定した。なお本方法は、調査対象機関が、無作為抽出されていること、回答は偏りなくランダムに返送されていること、の2つの仮定をおいている。今回、回答に偏りがあった場合を考察するため、返送のなかった機関の患者数を0人とおいた感度解析も合わせて実施した。調査票の未記入や回答内容の不整合への対応として、患者数の欄に記入があるが、男性患者数の欄に未記入の場合は男性患者数に患者数の半分を代入した（男性患者数に患者数を代入した感度解析も合わせて実施）。患者数の欄が未記入で、男性患者数の欄に回答がある場合は患者数に男性患者数を使用した。患者数が男性患者数より少ない場合は患者数と男性患者数を交換した。

・目的2と4については、「炎症性腸疾患に対する新規薬剤を対象としたレジストリ研究」の実施計画についての検討を行った。

・目的3については、他施設共同症例対象研究結果に基づき、論文発表を行った。

（倫理面への配慮）

全国疫学調査は医療施設(病院)を対象とし、当該医療施設の患者数をはがきに記載、返送してもらう郵送調査である。調査に関する説明と同意については、依頼状に調査目的を記

載し、同意のもと葉書を返送してもらう旨を明示して実施した。なお調査委託に際し、業者との契約書に守秘義務条項を加えることで、個人情報保護に努めた。本調査に関わる調査計画書は東邦大学医学部倫理委員会で審議され、2017年11月15日に承認された（承認番号A17076）。

C. 研究結果

・全国疫学調査結果については、年度ごとの分担研究報告書に詳述したので、ここでは、最終的な推計数を記述する。推計された全国有病者数はクローンカイト・カナダ症候群で473人(95%信頼区間(以下95%CI):357-589)、うち男性248人(95%CI:210-285)、非特異性多発性小腸潰瘍症で388人(95%CI:289-486)、うち男性188人(95%CI:128-248)、腸管型ベーチェット病で3139人(95%CI:2749-3529)、うち男性1514人(95%CI:1293-1735)であった(表1)。この結果は、英文論文として公表した。¹⁾

・「炎症性腸疾患に対する新規薬剤を対象としたレジストリ研究」については、概要を次のように取りまとめた。「既存治療抵抗性の潰瘍性大腸炎に対して抗TNF抗体製剤に加えて抗47インテグリン抗体であるベドリズマブ、JAK阻害薬のトファシチニブが2018年に保険適応になった。抗TNF抗体製剤、ベドリズマブ、トファシチニブは治療上のポジションがほぼ同じであり、今後この3剤をいかに使い分けていくかが課題になる。そこで、これら3剤で治療を行なった潰瘍性大腸炎患者のreal-worldでの有効性・安全性を検証する。」

計画については、以下の通りとした。

研究デザイン：過去起点コホート研究

対象：

適格基準

- 1) 潰瘍性大腸炎と診断されている。
- 2) 16 歳以上、性別不問
- 3) 2018 年 5 月から 2019 年 12 月にベドリズムブ、トファシチニブ、もしくは抗 TNF 製剤の投与を受けた。

除外基準

- 1) 以前にベドリズムブ、トファシチニブ、抗 TNF 製剤、シクロスポリン、もしくはタクロリムスの薬剤を使用した
- 2) 潰瘍性大腸炎に対する手術の既往

参加施設: 班会議参加約 40 施設

観察項目:

- ・ PR02 PR02:
 - 便回数; 0. 正常、1. 正常より 1-2 回多い 2. 正常より 3-4 回多い、3. 正常より 5 回以上多い、
 - 血便; 0. なし、1. 少量、2. 中等量、3. 血液のみ
- ・ 血液検査所見 (実施した場合): WBC, WBC 分画, Hb, Alb, TC, CRP
- ・ 便中カルプロテクチン (実施した場合)
- ・ 内視鏡スコア (UCEIS) (実施した場合)
- ・ 併用薬

主要評価項目:

12 ± 2 週後の Patient Reported Outcome (PRO) 2 スコアによる寛解率

寛解: 便回数スコア 1 かつ血便スコア=0
有害事象

副次評価項目

- 治療効果に影響を与える因子
- 各薬剤間で薬剤を変更した場合の有効性

本計画の概要につき、1 月の総会にて承認を受けた。

- ・ 目的 3 については、他施設共同症例対象研究結果に基づき、英文論文 2 本を公表した。

2,3)

D. 考察

クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェット病についての有病数を推計し公表した。今回の有病者数推計の結果を衛生行政報告例における特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者数と比較すると、平成 28 年度 (2016 年度) 衛生行政報告例ではクローンカイト・カナダ症候群が 86 人、非特異性多発性小腸潰瘍症は 49 人と少数であり、腸管型ベーチェット病のデータはないものの、ベーチェット病は 19205 人であった。本調査の推計患者数からみると、クローンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症の特定医療費受給者数は五分の一にも満たない人数であった。特定医療費 (指定難病) 受給者証所持者は受給者申請が必要であり、軽症例が含まれていない可能性がある。そのため本研究における推計有病者数よりも少ない人数であると考えられる。非特異性多発性小腸潰瘍症は女性が多い (男女比: 1:4) という報告が難病センターホームページにあったが、本調査では男女差はわずかであった。性差などに関してはさらなる調査が必要である。

本調査の限界として、複数医療機関あるいは複数診療科への重複受診を考慮していないことによる過大評価の可能性、患者がいないため返送しなかった医療機関があることによる過小評価の可能性が考えられる。これは、調査方法上の問題であり、本疾患に限ったことではないが、継続した課題の一つである。

「炎症性腸疾患に対する新規薬剤を対象としたレジストリ研究」の計画概要については総会にて研究班の承認を得た。次年度よりの 3 年計画を想定しており、1 年目: 研究プロトコル検討開始、2 年目: 研究プロトコル確定、各施設での倫理委員会承認、3 年目: データ収集、解析を予定している。

E. 結論

クロンカイト・カナダ症候群、非特異性多発性小腸潰瘍症、腸管型ベーチェット病についての有病数を推計し公表した。「炎症性腸疾患に対する新規薬剤を対象としたレジストリ研究」の計画を検討した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oba MS, Murakami Y, Nishiwaki Y, Asakura K, Ohfuji S, Fukushima W, Nakamura Y, Suzuki Y. Estimated prevalence of Cronkhite-Canada Syndrome, Chronic Enteropathy Associated with SLC02A1 Gene, and Intestinal Behçet's Disease in Japan in 2017: A Nationwide Survey. *Journal of Epidemiology*. 2020 Feb 22. doi: 10.2188/jea.JE20190349. [Epub ahead of print]
- 2) Kobayashi Y, Ohfuji S, Kondo K, Fukushima W, Sasaki S, Kamata N, Yamagami H, Fujiwara Y, Suzuki Y, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Ulcerative Colitis. Association between dietary iron and zinc intake and development of ulcerative colitis: A case-control study in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2019;34(10):1703-171
- 3) Kondo K, Ohfuji S, Watanabe K, Yamagami H, Fukushima W, Ito K, Suzuki Y, Hirota Y; Japanese Case-Control Study Group for Crohn's disease. The association between environmental factors and the development of Crohn's disease with focusing on passive smoking: A multicenter case-control study in Japan. *PLoS One*. 2019;14(6):e0216429.

4) 西脇祐司, 村上義孝. 【炎症性腸疾患診療の update-診断・治療の最新知見】炎症性腸疾患の疫学 本邦における IBD の患者動向. *臨床消化器内科*. 2019; 34 (7) : 710 -713.

2. 学会発表

- 1) Murakami Y, Nishiwaki Y, Erika Kuwahara E, Oba M, Asakura K, Ofuji S, Fukushima W, Suzuki Y, Nakamura Y. Estimated prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Japan in 2014: a nationwide survey. The 21st International Epidemiological Association World Congress of Epidemiology, Saitama Japan 2017.
- 2) 村上義孝、西脇祐司、桑原絵里加、大庭真梨、朝倉敬子、大藤さところ、福島若葉、中村好一. 潰瘍性大腸炎およびクローン病の有病者数推計に関する全国疫学調査. 第 76 回日本公衆衛生学会総会 鹿児島 2017.
- 3) 大庭真梨, 村上義孝, 西脇祐司, 朝倉敬子, 大藤さところ, 福島若葉. 難治性炎症性腸管障害希少疾患の有病者数推計に関する全国疫学調査. 第 78 回日本公衆衛生学会総会, 高知, 2019/10

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1 推定有病患者数

| 疾患名 | | 推計患者数 | 95%信頼区間 | |
|----------------|------|--------|---------|--------|
| クローンカイト・カナダ症候群 | 合計 | 472.9 | 357.3 | 588.5 |
| | 男性 | 247.6 | 210.2 | 285.1 |
| | 女性 | 225.3 | 116.6 | 333.9 |
| | 内科 | 383.9 | 301.4 | 466.4 |
| | 外科 | 89.0 | 8.0 | 170.0 |
| | 小児科 | 0 | 0 | 0 |
| | 小児外科 | 0 | 0 | 0 |
| 非特異性多発性小腸潰瘍症 | 合計 | 387.7 | 289.1 | 486.3 |
| | 男性 | 188.1 | 128.4 | 247.8 |
| | 女性 | 199.6 | 127.6 | 271.7 |
| | 内科 | 289.0 | 202.7 | 375.3 |
| | 外科 | 58.6 | 33.7 | 83.6 |
| | 小児科 | 36.2 | 0.0 | 76.6 |
| | 小児外科 | 3.9 | 0.0 | 8.2 |
| 腸管型ベーチェット病 | 合計 | 3139.3 | 2749.2 | 3529.4 |
| | 男性 | 1513.9 | 1293.3 | 1734.5 |
| | 女性 | 1625.4 | 1365.5 | 1885.4 |
| | 内科 | 2384.7 | 2066.5 | 2703.0 |
| | 外科 | 660.8 | 436.3 | 885.3 |
| | 小児科 | 87.4 | 64.9 | 109.8 |
| | 小児外科 | 6.5 | 3.2 | 9.7 |